

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Статья поступила в редакцию 2.11.2017 г.

Субботин А.В., Семенов В.А., Щербинина М.С., Погодина В.В., Смирнов В.Д., Бондаренко Т.Е.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровская областная клиническая инфекционная больница,
г. Кемерово, Россия,
Федеральный научный центр исследований и разработки
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН,
г. Москва, Россия*

ПАЦИЕНТ С КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ ПОЛИНЕВРИТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ

Цель работы – исследование редкого клинического случая развития хронического клещевого энцефалита (ХКЭ), характеризующегося нетипичным течением инфекционного процесса, развивающегося на фоне напряженного гуморального иммунитета.

Материалы и методы. Пациент В., 50 лет, житель эндемичной территории по вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) – Кемеровская область. Отмечал присасывание клеща. Пациент привит дважды вакциной КЭ «ЭнцеВир». Схема прививок: между первой и второй прививками интервал 16 суток. Госпитализирован в КОКБ в Кемеровской области с диагнозом ХКЭ, смешанная инфекция (КЭ и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ)). Анализ иммунологических исследований на наличие ВКЭ и боррелий проводился с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. У пациента В., 50 лет, по данным ИФА, в сыворотке крови выявлялись антитела класса G (IgG) в титре 1 : 1700 с постепенным снижением и стабилизацией титров антител на уровне 1 : 800 до 1 : 1600. Антитела класса M (IgM) к ВКЭ выявлялись с первых дней заболевания. IgM к ВКЭ определялись в титре от 1 : 600 до 1 : 3200 (5-ти кратное нарастание антител) в отдаленные сроки наблюдений. На всем протяжении инфекционного процесса в сыворотке крови обследуемого антитела к боррелиям не выявлялись. В неврологическом статусе обнаружена легкая гипотрофия мышц первых межпальцевых промежутков, гипотрофия мышц плечевого пояса, болевая гипестезия по полиневритическому типу. Согласно результатам ЭМГ исследования, у пациента выявлены признаки снижения скорости распространения возбуждения (СРВ) и нейропатии локтевого, срединного, малоберцового и большеберцового нервов с 2-х сторон. По данным МРТ, очагов накопления контраста нет, имеются вазогенные очаги. У обследуемого отсутствовали соматические проявления боррелиозной инфекции.

Заключение. Диагноз «ХКЭ, полиневритическая форма» установлен на основании результатов ЭМГ и ИФА исследований в динамике наблюдений за пациентом в период 2016–2017 гг.

Ключевые слова: хронический клещевой энцефалит; полиневритическая форма; гуморальный иммунитет.

Subbotin A.V., Semenov V.A., Shcherbinina M.S., Pogodina V.V., Smirnov V.D., Bondarenko T.E.

*Kemerovo State Medical University,
Kemerovo Regional Clinical Hospital named S.V. Belyaev,
Kemerovo Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kemerovo, Russia,
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

A PATIENT WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS POLYNEURITISES FORM

The aim of this work is to study the rare clinical case of chronic tick-borne encephalitis (CHTBE), characterized by atypical course of infectious process, developing on intensive humoral immunity background.

Materials and methods. The patient B., 50 years old, living in Kemerovo region, TBE endemic area. Was bitten by tick. The patient was twice vaccinated by: vaccine-TBE «EnceVir». The scheme of vaccination: between the first and second vaccinations – the interval is 16 days. Was hospitalized in the Kemerovo Regional Clinical Hospital with a diagnosis of Chronical form of TBE, mixed form (TBE and Ixodes tick-borne borreliosis). The immunological analysis was performed on TBE and ixodes tick-borne borreliosis was performed on ELISA assay.

Results. The patient B, 50 years old serum was identified IgG antibodies, titer 1 : 1700 with a gradual decrease and stabilization from 1 : 800 to 1 : 600. IgM TBE antibodies were detected from the first days of the disease. TBE IgM were determined in titer from 1 : 600 to 1 : 3200 (5-fold increase of antibodies) in long-term observations. Throughout the infectious process, ixodes tick-borne borreliosis were not identified in the serum. In the neurological status was detected: a slight hypotrophy of the muscles of the first interdigital spaces, hypotrophy of shoulder girdle muscles, pain hypoesthesia at polyneuritis's type.

According to the results of the EMG study, the patient showed deceleration of excitation spread and neuropathy of the ulnar, median, peroneal and tibial nerves from both sides. According to MRI was detected the lack of accumulating contrast, presence of pathogenic pockets. The patient had no somatic symptoms of ixodes tick-borne borreliosis infection.

Conclusion. The Diagnosis «Chronical TBE, polyneuritis form» based on the results of the EMG and ELISA studies in dynamic observations on the patient from 2016-2017.

Key words: chronic tick-borne encephalitis; polyneuritis form; humoral immunity.

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) является одним из тяжелых исходов острого клещевого энцефалита (КЭ), приводящего к пожизненной инвалидности или летальному исходу.

Современные исследования позволили выделить вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) из мозга больных кожевниковской эпилепсией, определены закономерности персистенции и активации ВКЭ, его роль в патогенезе хронических форм КЭ [1].

Механизмы формирования ХКЭ связаны со способностью ВКЭ к персистенции, его нейротропностью, состоянием иммунной системы человека. Образование «дефектных вирусных частиц» со способностью к диффузности распространения приводят к развитию прогрессивной формы КЭ при дисфункции иммунной системы инфицированного организма [2]. Жданов В.М. с соавт. (1977) доказали интеграцию генома ВКЭ в клетки головного мозга при прогрессировании ХКЭ [3].

Мониторинг популяции ВКЭ на территориях Урала, Западной Сибири, европейской части России (Курганская, Кемеровская, Свердловская, Челябинская, Ярославская, Вологодская области) позволил установить 95-100 % доминирование сибирского подтипа на исследуемых территориях, а также определить роль данного субтипа в этиологии ХКЭ [4-6]. ХКЭ составляет 3-11 % от общего количества клинических форм ВКЭ [7]. ХКЭ возникает чаще в течение первого года развития инфекционного процесса, реже — спустя год и более [8]. К наиболее часто встречающимся формам ХКЭ в Кемеровской области относятся гиперкинетическая форма — 54 % (миоклонический гиперкинез, эпилептический синдром), среди которых синдром эпилепсии Кожевникова является наиболее распространенной формой ХКЭ — 77 %. Амиотрофическая форма ХКЭ составляет 36 % (синдромы: полиомиелитический, энцефалополлиомиелитический, рассеянный энцефаломиелит, амиотрофический боковой склероз). Среди наблюдаемых больных значительно преобладали случаи с рецидивирующим течением (93 %), и только в 7 % случаев отмечалось непрерывное прогрессирование [9].

Вакцинация против ВКЭ является единственным эффективным средством профилактики этой тяжелой вирусной инфекции [10-12]. Однако случаи КЭ могут развиваться у привитых лиц на фоне полной

или, чаще, не полной, нарушенной схемы вакцинации [13, 14].

Случай развития ХКЭ при нарушенной схеме вакцинации в Кемеровской области, где распространен сибирский подтип ВКЭ, нами был описан ранее [14].

Цель работы — провести исследование редкого клинического случая развития ХКЭ, характеризующегося нетипичным течением инфекционного процесса, развившегося на фоне напряженного гуморального иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический случай: пациент В., 50 лет, наблюдался в Кемеровской областной клинической больнице (КОКБ) в 2016 г.

В период пребывания в стационаре были проведены следующие диагностические исследования:

- ЭМГ исследование осуществлялось на автоматизированной диагностической системе «Нейро-МВП»;
- МРТ головного мозга;
- Электрокардиография (ЭКГ);
- Иммунологические исследования сывороток крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на антитела к ВКЭ и иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ) проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) в 2016 году в иммунологической лаборатории КОКБ, а также в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва.

Использовались наборы реагентов для ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск): «ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG», ВектоВКЭ-Аг. «ЛаймБест»-IgM, «ЛаймБест»-IgG. Сыворотки титровали в двух стрипах, начиная с разведения 1 : 100 до разведения 1 : 12800.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пациент В., 50 лет, привит только дважды — вакцина КЭ «ЭнцеВир», разработана на основе дальневосточного штамма «205». Схема прививок: V₁ — 20.03.12 г., сер. 940710; V₂ — 05.04.12 г., сер. 930810, интервал между двумя прививками — 16 суток.

Согласно инструкции по применению вакцины «ЭнцеВир», первичный курс состоит из двух прививок (V₁, V₂) и одной ревакцинации (RV₁) по схеме 0-7 мес. (предпочтительно: 0-2 мес.) — 12 мес. Таким образом, у пациента была нарушена схема первичной вакцинации: не проведена третья прививка (через 12 мес.), предусмотренная инструкцией по медицинскому применению вакцины «ЭнцеВир».

Корреспонденцию адресовать:

ЩЕРБИНИНА Мария Сергеевна,
108819, г. Москва, поселение Московский,
посёлок Института полиомиелита, д. 8, к. 1,
ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».
Тел.: +7-910-444-71-17.
E-mail: klimova-mary@mail.ru

Пациент В. работает старшим инструктором Департамента лесного комплекса Кемеровской области, Юргинское лесничество. В апреле 2015 года обратился в Юргинскую районную больницу после укуса клещом в область левого плеча (инкубационный период составил 8 дней) с жалобами на слабость конечностей, потливость, быструю утомляемость, приливы жара. В неврологическом статусе определялись признаки моторной полинейропатии. Исследование клеща на ВКЭ и ИКБ не проводилось. При исследовании сыворотки крови выявлен титр IgG к ВКЭ 1 : 1150. Пациент был направлен в инфекционную больницу на дополнительное обследование, но больной от госпитализации отказался. В декабре того же года больной вышел на работу, но в течение нескольких дней отметил ухудшение самочувствия (общая слабость, нарастающая при физических нагрузках, потливость). Пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства, где находился на обследовании и лечении с 22.12.2015 г. по 06.01.2016 г. с диагнозом «Полинейропатия неуточненного генеза».

Лабораторные исследования за период госпитализации: ЦСЖ: белок не выявлен, клеточные элементы в ликворе не обнаружены. Исследование ликвора в ИФА на наличие антител (IgG, IgM) к ВКЭ и ИКБ — результат отрицательный. Исследование сыворотки крови на ИКБ: IgG, IgM — отрицательно; на ВКЭ: IgG — 1 : 1700, IgM — положительно (нет

цифрового значения). ЭМГ мышц конечностей (декабрь 2015 г.): выявлено невральное поражение. ЭКГ от 19.01.16 г.: ритм синусовый, 68 в мин., выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Осмотр офтальмолога: ангиопатия сетчатки. Флюорография органов грудной клетки: патологии не выявлено. Осмотр терапевта — сопутствующий диагноз «Хронический гастрит (стадия ремиссии)».

В стационаре проведено лечение: иммуноглобулин человека нормальный в суточной дозировке 0,4 г на кг массы тела (курс 5 дней), метаболическая терапия, доксициклин 2 г в сутки в течение месяца внутрь (ex juvantibus). Состояние улучшилось (уменьшились астено-вегетативные расстройства), проявления полинейропатии сохраняются.

Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациент госпитализирован в неврологическое отделение КОКБ (08-18.02.16 г.).

При поступлении в стационар КОКБ сознание ясное, ориентирован. Головных болей, тошноты, рвоты, судорог нет. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепные нервы: ширина глазных щелей равномерная, зрачки круглые, равномерные, фотореакции живые. Нистагм не выявляется, диплопию отрицает, болевая чувствительность кожи лица сохранена. Состояние жевательных мышц удовлетворительное. Лицо в покое и при выполнении мимических движений симметричное. Голос не изменен. Небные занавески

Сведения об авторах:

СУББОТИН Анатолий Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: neurokemsma@yandex.ru

СЕМЕНОВ Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

ЩЕРБИНИНА Мария Сергеевна, аспирант, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва, Россия. E-mail: klimova-mary@mail.ru

ПОГОДИНА Ванда Вацлавовна, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва, Россия. E-mail: pogodina_v_v@mail.ru

СМИРНОВ Вадим Дмитриевич, канд. мед. наук, врач, отделение функциональной диагностики, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

БОНДАРЕНКО Татьяна Евгеньевна, врач-инфекционист, ГБУЗ КО «КОКИБ», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

SUBBOTIN Anatoly Vasiljevich, MD, professor, head of department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: neurokemsma@yandex.ru

SEMYNOV Vladimir Aleksandrovich, MD, professor, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

SHCHERBININA Mariia Sergeevna, postgraduate student, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia. E-mail: klimova-mary@mail.ru

POGODINA Vanda Vasilavovna. MD, professor, head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia. E-mail: pogodina_v_v@mail.ru

SMIRNOV Vadim Dmitrievich, candidate of medical sciences, the doctor, department of functional diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital named S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

BONDARENKO Tat'yana Evgen'evna, infectious disease physician, Kemerovo Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russia.

Информация о финансировании и конфликте интересов:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

сокращаются симметрично. Слабость трапецевидных и кивательных мышц не выявляется. Движение мышц языка сохранено, единичные фибрилляции. Активные и пассивные движения во всех суставах верхних и нижних конечностей в полном объеме. Мышечная сила снижена с двух сторон до 3 баллов в дистальных отделах конечностей. Легкая гипотрофия мышц первых межпальцевых промежутков кистей, гипотрофия мышц плечевого пояса, фибрилляции отсутствуют. Мышечный тонус сохранен. Рефлексы с конечностей равномерные, средней живости. Патологические рефлексы отсутствуют. Выявлена болевая гипестезия по полиневральному типу: правая кисть, правое плечо, предплечье, на нижних конечностях по типу носков. Мозжечковые функции без патологии. Менингеальные симптомы отрицательные. Поражения экстрапирамидной системы нет. Функции коры головного мозга не нарушены.

Иммунологическое исследование сыворотки крови методом ИФА:

- 18.02.16 г.: IgG к ВКЭ — 1 : 800, IgM ВКЭ КП = 5,35, ИКБ IgM, IgG — отрицательно.
- 07.07.16 г.: IgM к ВКЭ — 1 : 600, IgG к ВКЭ — 1 : 800.
- 24.01.17 г.: IgM к ВКЭ — 1 : 1600, IgG к ВКЭ — 1 : 3200.

Исследование ЦСЖ на наличие антител к ВКЭ — результат отрицательный (белок и клеточные элементы не найдены).

В связи с тем, что работа пациента была связана с лесом, после выписки из стационара КОКБ 15.01.2016 г. было проведено исследование сыворотки крови на ВКЭ и ИКБ: ИКБ антитела IgM и IgG — результат отрицательный; ВКЭ — IgG 1969 ед/мл (титр не указан), IgM — результат положительный (цифровое значение не указано).

Электромиография (ЭМГ) от 10.11.2016 г. — снижена скорость распространения возбуждения (СРВ) по локтевым, срединным, малоберцовым и большеберцовым нервам. Заключение: Полинейропатия (миелінопатия): нейропатия локтевого, срединного, малоберцового и большеберцового нервов с двух сторон. Признаков переднеронового поражения не найдено. Отмечается отрицательная динамика в сравнении с 18.12.15 г. в виде присоединения более выраженного снижения СРВ срединных и большеберцовых нервов. СРВ срединного нерва 18.12.15 г. справа 48,4 м/с, слева 45,6 м/с, а 10.11.16 г. — справа 45,2 м/с и слева 42,5 м/с (снижение на 6,61 % и 6,79 % слева). СРВ большеберцового нерва справа 38,5 м/с, слева 36,3 м/с, а 10.11.16 г. — справа 35,6 м/с, слева 28,7 м/с, т.е. снижение на 7,53 % и 20,93 %, соответственно.

МРТ головного мозга с контрастированием (19.02.16 г.): — очагов накопления контраста нет. Вазогенные очаги.

В стационаре проводилось лечение: Амитриптилин по 25 мг 3 раза в день 3 дня, затем по 10 мг 3 раза в день 4 дня. Калия хлорид 3 % по 10 мл 1 раз в день внутривенно капельно на глюкозе 5 % (400,0 мл) 3 дня. Пентоксифиллин по 5 мл 1 раз в день внут-

ривенно капельно на растворе натрия хлорид 0,9 % (200,0 мл) 7 дней.

После выписки из стационара даны следующие рекомендации: Сумамед (азитромицин) — 1000 мг, со второго по пятый день — 500 мг в день. Пентоксифиллин — 100 мг в течение 1 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенту В., 50 лет, был поставлен диагноз «ХКЭ, полирадикулоневритическая форма» спустя год наблюдений за инфекционным процессом.

Полирадикулоневритическая форма ВКЭ характеризуется поражением преимущественно периферических отделов нервной системы — корешков спинного мозга, периферических нервов. В большинстве случаев подобное поражение характерно для ИКБ, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики [15]. Однако у нашего пациента в динамике в сыворотке крови и ЦСЖ не выявлялись антитела к ИКБ, и полностью отсутствовали характерные клинические признаки данной инфекции (кольцевая мигрирующая эритема, поражение мышц и суставов), в связи с чем диагноз ИКБ был исключен. Через три года от последней прививки в сыворотке крови больного были выявлены стабильные титры IgG к ВКЭ от 1 : 800 до 1 : 1600, что может быть последствием поствакцинального иммунитета, однако пятикратная сероконверсия IgM ВКЭ (от 1 : 600 до 1 : 3200) на поздних стадиях заболевания указывает на активность инфекционного процесса и подтверждает диагноз ХКЭ.

ВЫВОДЫ

1. ХКЭ в виде полирадикулоневритической формы развился после укуса клещом у пациента В. с нарушенной схемой прививок вакциной «ЭнцеВир» (между V_1 и V_2 — 16 суток, 3-я прививка отсутствует) через три года с момента второй прививки.
2. Результаты исследования методом ИФА сыворотки крови пациента В. соответствуют активному инфекционному процессу, верифицированному выявлением стабильного уровня IgM к ВКЭ в течение всего периода наблюдения (1 год с момента заболевания), с постепенным нарастанием их концентрации от 1 : 600 до 1 : 3200, т.е. более чем пятикратное увеличение титров на поздних сроках заболевания с небольшими колебаниями IgG ВКЭ от 1 : 600 до 1 : 1600. Отсутствие в биологических материалах антител к ИКБ на всем протяжении инфекционного процесса исключает данный этиологический фактор у пациента.
3. Диагноз «ХКЭ, полирадикулоневритическая форма» установлен на основании неврологического и ЭМГ исследований. Результаты регистрации биоэлектрической активности (ЭМГ) показали признаки снижения СРВ и полинейропатии (миелінопатия): нейропатия локтевого, срединного, малоберцового и большеберцового нервов с двух сторон.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Pogodina VV, Frolova MP, Erman BA. Etiology of chronic tick-borne encephalitis. In: Chronic tick-borne. Etiology, immunology, pathogenesis. Bocharov E.F.: Novosibirsk: Publishing house «Science», 1986. 231 p. Russian (Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Этиология хронического клещевого энцефалита. В кн.: Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Бочаров Е.Ф.: Новосибирск: Изд-во «Наука», 1986. 231 с.)
2. Khafizova IF, Fazylov VH, Yakupov ES, Matveeva TV, Khakimova AR, Mullaianova RF. The chronic form of tick-borne encephalitis: features of clinic and diagnostics (literature review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013; 6(3): 79-85. Russian (Хафизова И.Ф., Фазылов В.Х., Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. № 6(3). С. 79-85.)
3. Zhdanov VM, Terent'ev VF, Fateeva AP. Integration of virus genome with brain cells genome in progredienting process of tick-borne encephalitis. *Vesnic Medical Sciences of the USSR*. 1977; 7: 13-15. Russian (Жданов В.М., Терентьев В.Ф., Фатеева А.П. Интеграция генома вируса с геномом мозговых клеток при прогрессирующем течении клещевого энцефалита // Вестник АМН СССР. 1977. № 7. С. 13-15.)
4. Pogodina VV, Karan LS, Kolyasnikova NM, Levina LS, Malenko GV, Gamova ET et al. Evolution of tick-borne encephalitis and problem of virus evolution. *Problems of Virology*. 2007; 52(5): 16-21. Russian (Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии. 2007. № 52(5). С. 16-21.)
5. Bezrukova (Gamova) EG, Pogodina VV, Levina LS, Karan LS, Malenko GV. The research of different genotypes of TBE strain virus isolated from patients with chronic course of the disease. *Medicine in Kuzbass*. 2008; 5: 21-29. Russian (Безрукова (Гамова) Е.Г., Погодина В.В., Левина Л.С., Карань Л.С., Маленко Г.В. Изучение штаммов вируса клещевого энцефалита различных генотипов, выделенных от больных с хроническим течением болезни // Медицина в Кузбассе. 2008. № 5. С. 21-29.)
6. Kolyasnikova NM. Monitoring of the population structure of the tick-borne encephalitis virus in the Urals, Western Siberia and North-Western regions of Russia (virological and molecular biological study): abstracts of PhD in medicine. M., 2008. 37 p. Russian (Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 37 с.)
7. Ammosov AD. Tick-borne encephalitis: the information-methodical manual. Koltsovo, 2006. 115 p. Russian (Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит: информационно-методическое пособие. Кольцово, 2006. 115 с.)
8. Shapoval AN. Chronic forms of tick-borne encephalitis. L.: Medicine, 1976. 176 p. Russian (Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. Л.: Медицина, 1976. 176 с.)
9. Subbotin AV, Semynov VA, Aref'eva EG, Korotkevich NA, Yerzhova OV, Lobanova AA. Chronic Tick-borne encephalitis in neurological practice. *Bulletin of Siberian medicine*. 2008; 7(1): 20-22. Russian (Субботин А.В., Семенов В.А., Арефьева Е.Г., Короткевич Н.А., Ершова О.П., Лобанова А.А. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № 1. С. 20-22.)
10. Romanenko VV, Eseunina MS, Kolachina AS. Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region. *Problems of Virology*. 2007; 52(6): 22-25. Russian (Романенко В.В., Есюнина М.С., Киячина А.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 22-25.)
11. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003; 21(1): 50-55. Russian (Кунц Ч. Вакцинация против клещевого энцефалита и Австрийский опыт // Вакцина. 2003. Т. 21, № 1. С. 50-55.)
12. Heinz F, Holzmann H, Essl A, Kundt M. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Problems of Virology*. 2008; 53(2): 19-27. Russian (Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53, № 2. С. 19-27.)
13. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnyk SM, Travin NS, Karan LS, Kolyasnikova NM et al. Tick-borne Encephalitis with Fulminant Course and Lethal Outcome in Patients after Plural Vaccination. *Problems of Virology*. 2013; 58(2): 33-37. Russian (Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 33-37.)
14. Subbotin AV, Semynov VA, Smirnov VD, Shcherbinina MS, Pogodina VV. A Case of Chronic Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated Person. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2014; 3(76): 104-109. Russian (Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Щербинина М.С., Погодина В.В. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3(76). С. 104-109.)
15. Tick-borne viral encephalitis in adults: Clinical recommendations. 2014. Available at: nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Klesch_encephal.pdf. Russian (Клещевой вирусный энцефалит у взрослых: Клинические рекомендации. 2014. Доступно на: nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Klesch_encephal.pdf)